

**SAUERSTOFFVERBRAUCH, EXCESSLAKTAT,
ANORGANISCHES PHOSPHAT SOWIE GLUCOSESTOFFWECHSEL
AN DER ISOLIERT PERFUNDIERTEN HUNDENIERE
UNTER VERWENDUNG VERSCHIEDENER PERFUSIONSGEMISCHE
IN TIEFER HYPOTHERMIE**

KARL-JÜRGEN HOTZ

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Sauerstoffverbrauch, Excesslaktat, anorganisches
Phosphat sowie Glucosestoffwechsel
an der isoliert perfundierten Hundeniere unter
Verwendung verschiedener Perfusionsgemische in tiefer
Hypothermie.

Inaugural Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Karl-Jürgen Hotz
aus
Berlin



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer

Referent: Prov. Doz. Dr. H. Bunte

Coreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

	Seite
<u>Einleitung</u>	
<u>Versuchsmaterial und Methodik</u>	3
1. Definitionen	
2. Durchführung der Versuche	3
3. Versuchsaufbau	4
4. Perfusionslösungen und Pufferung	7
5. Meß- und Umrechnungsverfahren sowie Methodik der chemischen Analysen	9
<u>Ergebnisse</u>	
I. Zur Physiologie der isolierten Niere	15
1. Sauerstoffverbrauch:	
a. Abhängigkeit vom Partialdruck	16
b. Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt	17
c. Abhängigkeit von der Temperatur	18
2. Glucosestoffwechsel	21
II. Verhalten von Kreislauf und energetischen Stoffwechsel unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische.	23
1. Na-Bikarbonat- und THAM-Puffer	23
2. Abhängigkeit vom Perfusionsgemisch:	25
a. Plasmaexpander mit Vollblutersatz	26
b.aa. Standardlösung mit Zusatz von Hämolytat	29
bb. Standardlösung mit Zusatz von Zen- trifugat	30
c. Standardlösung allein	31
d. Standardlösung mit Plasma- und Hämoly- tat-Zusatz	31
3. Anhang: Medikamente : Suprarenin Papaverin	32
<u>Diskussion</u>	35
1. Sauerstoffverbrauch	
2. Glucosestoffwechsel	37
3. Pufferung	38
4. verschiedene Perfusionsgemische	39
<u>Zusammenfassung</u>	41

Die technische Entwicklung des extrakorporalen Kreislaufs in Kombination mit tiefer Hypothermie hat es möglich gemacht, Organe isoliert am Leben zu erhalten. Auf diese Weise hat sich ein neuer Weg gefunden zum weiteren intensiven Studium von Stoffwechsel und Funktion sowie medikamentöser Beeinflussbarkeit einzelner Organe.

Auf Grund anatomischer und physiologischer Gegebenheiten erscheint uns die Niere für dieses Verfahren besonders geeignet und viele Anstrengungen in diese Richtung sind bekannt worden (PAQUET (39), HANSSON (20) und SCHROEDER (46)).

Durch die jüngsten Erfolge bei der Verpflanzung von Kadavernieren ist nun auch für den Chirurgen die Konservierung isolierter Nieren von entscheidendem Interesse geworden, gilt es doch, die Zeit vom Eintritt des klinischen Todes des Spenders bis zum operativen Einpflanzen in den Empfänger für das Organ in optimaler Weise zu überbrücken.

Kernpunkt in diesem Zusammenhang bleibt die Vermeidung des Sauerstoffmangels des perfundierten Organs, was in erster Linie durch Unterkühlung gelingt; und so macht man sich schon seit langem, um Gewebnekrosen als Folge einer lokalen Hypoxie zu verhindern, die Hypothermie zunutze, die eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs bedingt. (THORN(56) - KUHN(30), GOLLAN(17), TREDE(59), OSBORN(38), SWAN(53), YEH(60), BRENDEN(7), MOYER(43), CALNE(10)). Dies entspricht der van't Hoff'schen Regel, wonach die Reaktionsgeschwindigkeit vieler chemischer Prozesse bei Temperatursteigerung um 10°C verdoppelt bis verdreifacht wird. (REIN-SCHNEIDER(42a))

Aufgabe unserer Versuche war es, den energetischen Stoffwechsel einer isoliert perfundierten Niere unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische zu untersuchen mit dem Ziel einer Optimallösung zur Aufrechterhaltung von Stoffwechsel und Funktion des isolierten Organs.

Zu diesem Zweck bedienten wir uns der Messung jener Größen, die einen intrazellulären Sauerstoffmangel quantitativ erfassen:

1. Sauerstoffverbrauch nach der weitgehend standardisierten Methode nach VAN SLYKE.
2. das von HUCKABEE (21a-c,22) erstmals 1958 angegebene 'excess lactate', ein Maß, welches den Gleichgewichtszustand der intrazellulären Redoxsysteme widerspiegelt.
3. anorganischer Phosphatspiegel, dessen Anstieg in der extrazellulären Flüssigkeit Ausdruck einer gestörten Atmungskettenphosphorylierung darstellt. (KARLSON(25), KUHN(30), GYÖRGY(19) und THORN(55,56)).
4. Ebenso von Interesse in diesem Zusammenhang ist der Glucoseverbrauch, da bei gesteigerter anaerober Glycolyse eine Beschleunigung desselben zu erwarten ist (GYÖRGY(19)).

Unserem Perfusionsplan zugrunde lag die Untersuchung verschiedener Gemische aus Haemaccel, Makrodex, Mannit und autologem Hundeblut in Form von Vollblut, Zentrifugat, Hämolysat und Plasma. Zur Pufferung der Lösungen in physiologische pH-Bereiche von pH 7,2 - 7,5 wurden Natriumbikarbonat- und THAM-Lösungen verwandt. Die Standardtemperatur der Perfusionslösungen betrug 15°C.

Versuchsmaterial und Methodik

1. Definitionen

Anoxidzeit: Zeit vom Beginn der intraoperativen Ligatur der Nierenarterie bis zum Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine.

Minutenflow: Nierendurchströmungsvolumen in der Minute.

2. Durchführung der Versuche

Die Untersuchungen wurden an 25 Hundenieren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 65 (40-105) g vorgenommen. Als Spendertiere verwendeten wir 20 Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 2 1/4 Jahren und einem mittleren Gewicht von 23,5 kg.

Die Operation wurde in Trapanal-Narkose¹⁾ unter Zusatz von Lysthenon²⁾ vorgenommen, die Tiere waren intubiert, eine 5%-Glucose-Infusion war angesteckt.

In 15 Fällen wurde jeweils nur eine - aus operationstechnischen Gründen die linke - Niere verwandt und die Hunde postoperativ ad exitum gebracht. Fünfmal exstirpierten wir den Tieren nach ca. ein bis zwei Wochen auch die rechte Niere, was jedoch für unsere Untersuchungen, wie sich zeigte, von keiner Bedeutung war.

Nach transperitonealer Freilegung der Niere wurde die Kapsel sorgfältig ligiert, um späteren Flüssigkeitsverlust über die

1) Aethyl-(methyl-butyl)-thiobarbitursaures Natrium, Chem.Fabrik Promonta GmbH, Hamburg

2) Succinylbischolinchlorid, Lentia GmbH, Abtlg. Pharmazeutika München

beim Hund stark ausgebildeten Kapselgefäße möglichst niedrig zu halten. Anschließend wurde die Niere exstirpiert.

Die Operationszeit betrug nie mehr als 30 Minuten. Es erfolgte sofortiger Anschluß an ein Infusionssystem und Durchspülung mit Ringerlösung von ca. 5°C, sodaß die Niere in kürzester Zeit stark unterkühlt wurde. In 18 Fällen setzten wir in Anlehnung an HUSEMANN (23) 20 %-ige Mannitlösung zwecks sofortiger und intensiver Diurese hinzu.

Nach einer Anoxidzeit von 24 $\pm$ 5 Minuten wurde die Niere dann an eine eigens dafür konstruierte Herz-Lungen-Maschine (s. HUSEMANN (23)) geschlossen und durchströmt.

Die Versuchsdauer betrug 15 $\pm$ 5 Stunden.

3. Versuchsaufbau

In Abb.1 ist die Versuchsanordnung schematisch dargestellt:

A1 Bubble Oxygenator, A2 De Baakey Rollenpumpe (Mod.Ulrich), A3 Filter, A4 Haet-Exchanger (Siemens), A5 manometrisches Druckinstrument, A6 elektrische Thermosonde (Tastomed-DERM der Firma braun electronic), N Niere in K Kühlbecken (Siemens), U Ureter mit Meßzylinder, A7 Bubble-Flowmeter, A8 Thermometer.

Die Höhe zwischen der Niere und dem Oxygenator beträgt 50cm.

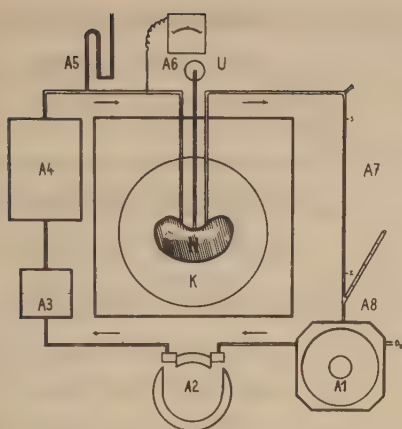


Abb.1 Schema der Versuchsanordnung.

Aus dem Oxygenator A1 wird mit der Rollerpumpe A2 über ein Filter A3 und Haet-Exchanger A4 die in das Kühlbecken K hängende Hundeniere perfundiert. Druckmessung A5, Temperaturmessung A6 und A8 Flowmessung im venösen Schenkel S - Z.

Die Apparatur gestattet uns die Messung folgender Größen:

Druck in mm Hg, Urinfluß in ml/Std, Temperatur arteriell (Thermosonde) und venös (Quecksilberthermometer) in $^{\circ}\text{C}$. Der venöse Minutenflow ließ sich ermitteln mit Hilfe des Quotienten aus dem Schlauchinhalt von S bis Z (70 cm = 5 ml) und der Zeit, die eine bei S in den Kreislauf gegebene Luftblase bis zum Erreichen von Z benötigt (Bubble-Flowmeter-Prinzip). Die Messung des arteriellen Minutenflows (Differenz durch unvermeidlichen Verlust über Kapselgefäße) gelang mit Hilfe eines von der Rollerpumpe synchron angetriebenen Meßkreislauf's, in dem der intrarenale Widerstand exakt durch entsprechende Veränderung des Schlauchvolumens von einem Kontrollmanometer nachgeahmt wurde, was sich mit einer kleinen Schraubzwinde leicht besorgen ließ.

Um die Leistungsfähigkeit unseres Bubbleoxygenators zu prüfen, wurde der Zeitverlauf der Oxygenierung eines für die Versuche typischen Perfusionsgemisches bei verschiedenen Insufflationsstufen im Leerversuch ermittelt:

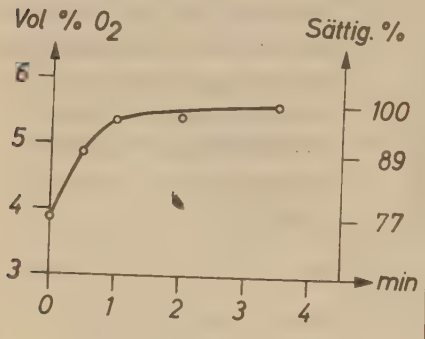


Abb.2 Zeitverlauf der Oxygenierung der Perfusionsflüssigkeit bei einer Insufflationsstärke von 2 Liter Sauerstoff pro Minute.

Perfusionsflüssigkeit:

150 ml Vollblut
300 ml Haemaccel
Hämatokrit : 10
150 ml Makrodex

600 ml Füllungsvolumen

Temperatur: 15°C

Flow : 80 ml/Min.

Insufflationsstufen:

1 und 2 Liter O₂/Min.

Ergebnis: Während bei einer

Insufflationsstärke von

1 Liter/Min. der maximale

Sauerstoffgehalt der Perfusionsflüssigkeit erst nach 8 Minuten eintritt, ist dies, wie Abb.2 zeigt, bei doppelter Dosis schon nach ein bis zwei Minuten der Fall. Wir durften also annehmen, daß eine Insufflationsstärke von 2 Liter/Min. ausreicht, um einen maximalen Sauerstoffgehalt der Perfusionsflüssigkeit auch bei hoher Utilisation von seiten der Niere zu gewährleisten.

4. Perfusionslösungen und Pufferung

In Tabelle 1 sind die von uns verwendeten Perfusionsmittel mit den entsprechenden pH-

Werten zusammengestellt. Nach den Erfahrungen der ersten Versuche wurde ein Standard-gemisch entwickelt, das praktisch in allen weiteren

Versuchen zur Anwendung kam:

Haemaccel 56 % (1)
Makrodex 28 % (2)
Mannit 15 % (3)

pH: 6,5 - 6,8

Plasmaexpander	pH
Makrodex 6 %	4,8 - 5,6
Haemaccel 3,5 %	- 7,0
Mannit 20 %	6,8 - 7,4
Ringer Lösung	6,7 - 7,1

Tab.1 Übersicht über die von uns verwendeten Perfusionsmittel mit pH-Werten (eigene Messung).

Zum antibakteriellen Schutz gaben wir prophylaktisch jeweils 10 Mega Penicillin in eine Maschinenfüllung von ca. 500 ml.

Zur Pufferung in physiologische pH-Bereiche verwendeten wir:

1. Natriumbikarbonat (8%, salvia-Werk, Homburg/Saar)
2. Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (THAM) in isotoner Lösung (s. MERCK (33)), das in neuerer Zeit immer mehr zur Anwendung kommt. (MOORE (35) und NAHAS (37)).

Infolge der erforderlichen Pufferung war uns der von CALLAGHAN (9) geforderte Gebrauch der Carbogen-Insufflation (3%-iger

-
- 1.) Haemaccel: 3,5%ige Lösung aus Polymerisat von abgebauter Gelatine mit physiologischem Elektrolytgehalt. Behringwerke Marburg.
 - 2.) Makrodex: 6% wäßrige Lösung eines Glucosepolysaccharides mit 0,9% NaCl. Knoll AG, Chemische Fabriken Ludwigshafen.
 - 3.) Mannit: 20% wäßrige Lösung aus Mannitol, Universitätsapotheke Erlangen-Nürnberg.

Kohlendioxydanteil) bei extrakorporaler Perfusion in Hypothermie nicht möglich. Dieser geht von der theoretischen Überlegung aus, daß die kältebedingte Verschiebung der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins in ungünstige Bereiche durch Erhöhung des $p\text{CO}_2$ auf Grund des Bohr-Effekts (REIN-SCHNEIDER (42b)) aufgehoben wird. Daß jedoch das zugeführte Kohlendioxyd die Kapazität der zugeführten Puffersubstanz erschöpft und die Pufferung somit wirkungslos wird, konnte in einem Leerversuch (Abb.3) leicht geprüft werden: Hierzu wurde eine mit Natriumbikarbonat gepufferte Standardlösung bei üblicher Versuchsanordnung (Flow 60ml/Min) nach 60 Minutenlanger Carbogen-Insufflation mit reinem Sauerstoff beatmet: der während der Carbogenzufuhr rapide abgefallene pH-Wert steigt bei reiner Sauerstoffzufuhr durch das Abrauchen von Kohlendioxyd wiederan, der Puffer wird wieder für die sauren Valenzen der Lösung frei.

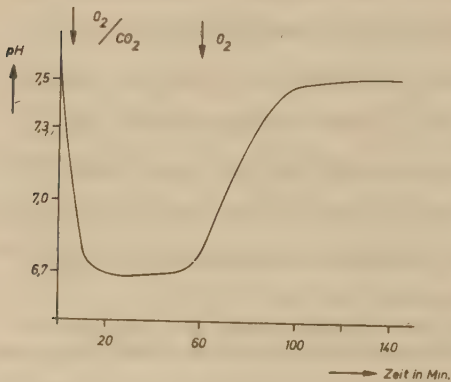


Abb.3 pH-Verhalten einer Standardlösung bei Carbogen- und anschließend reiner Sauerstoffzufuhr. Erschöpfung der Pufferkapazität durch das zugeführte Kohlendioxyd, die bei reiner Sauerstoffzufuhr durch das Abrauchen von CO_2 wieder für die sauren Valenzen der Lösung frei wird.

Aus diesen Gründen wurde der Gebrauch von reinem Sauerstoff in unseren Versuchen obligatorisch.

Kernpunkt unserer Bemühungen war es, zu untersuchen, welche Auswirkungen die Standardlösung unter Zusatz von autologem Vollblut sowie seiner Bestandteile in verschiedenen hohen Konzentrationen auf die Niere hatte.

In vier Versuchsreihen kamen folgende Kombinationen zur Auswertung:

1. Standardlösung + Vollblut - verschiedene Hämatokritwerte -
2. Standardlösung + Hämolystat -
Standardlösung + Zentrifugat
3. Standardlösung - Standardlösung + Hundeplasma
4. Standardlösung + Hundeplasma + Hämolystat

Das autologe Vollblut wurde intra operationem unter Zusatz von Liquemin³ gewonnen (ca. 2ml/100ml Blut), mit einer Zentrifugeneleistung von 4000 U/Min erhielten wir ein dickflüssiges Sediment, zur Hämolyse verwendeten wir destilliertes Wasser im Verhältnis 1:1. Wegen der Diurese wurden Perfusionsflüssigkeit und Puffersubstanzen laufend substituiert.

Hinsichtlich der medikamentösen Beeinflußbarkeit beschränkten wir uns auf die Untersuchung von Suprarenin¹ und Papaverin².

5. Meß- und Umrechnungsverfahren sowie Methodik der chemischen Analysen.

a. ExcessLaktatberechnung nach HUCKABEE:

Erstmals 1958 hat HUCKABEE den Begriff 'excess lactate' als

-
1. Suprarenin: Adrenalinpräparat ; Farbwerke Hoechst AG
 2. Papaverin-Sulfat; Knoll AG Ludwigshafen
 3. Liquemin: Heparinpräparat (5000 IE/ml); Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden

ein adäquates Maß für intrazellulären Sauerstoffmangel eingeführt und in überaus präzisen Versuchen gesichert (21a-c,22), er leitet sich folgendermaßen ab (21a):

Gerät die Zelle in ein Sauerstoffdefizit, so verschiebt sich das Gleichgewicht der intrazellulären Redoxsysteme zugunsten des reduzierten Zustandes. Chromoxydase, Cytochrome, Flavoproteine und $\text{DPNH}_2:\text{DPN}$ als letztes Glied der Atmungskette werden der Reihe nach beeinträchtigt (s.auch KARLSON (25)). Da das Laktatdehydrogenasesystem hinsichtlich seines Redoxpotentials von den DPN-gekoppelten Systemen dem $\text{DPNH}_2:\text{DPN}$ -System am nächsten steht, muß es auch als erstes durch Sauerstoffmangel beeinflusst werden.

Es gilt: $\text{Pyruvat(P)} + \text{DPNH}_2 \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat(L)} + \text{DPN}$ (1)

d.h. bei abnehmender DPNH_2 -Oxydation wird Laktat kumuliert.

Nach dem Massenwirkungsgesetz ausgedrückt muß es heißen:

$$(L) = (P) \cdot k \frac{(\text{DPNH}_2)}{(\text{DPN})} \quad (2)$$

zu einem beliebigen Zeitpunkt t_0 gilt:

$$(L)_0 = (P)_0 \cdot k \frac{(\text{DPNH}_2)_0}{(\text{DPN})_0} \quad (3)$$

Falls kein Sauerstoff eingetreten ist, läßt sich die Differenz von Laktat zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wie folgt ausdrücken: $((L)_n - (L)_0) = ((P)_n - (P)_0) \cdot k \frac{(\text{DPNH}_2)_0}{(\text{DPN})_0}$ (4)

oder bei Auflösung von (3) gegen (4):

$$((L)_n - (L)_0) = ((P)_n - (P)_0) \cdot \left(\frac{(L)_0}{(P)_0} \right) \quad (5)$$

Zieht man nun die tatsächlich gefundene Änderung des Laktats

von der in (5) unter der Voraussetzung ausreichender Sauerstoffzufuhr errechneten ab, so erhält man das Excesslaktat XL:

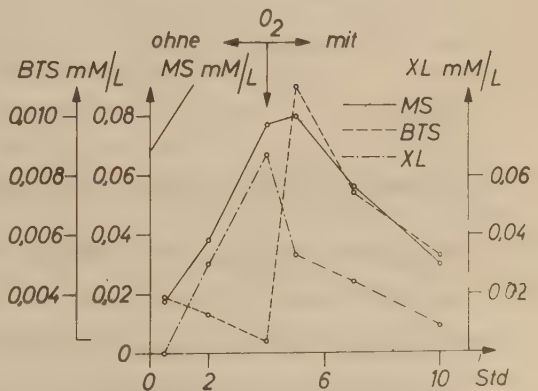
$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \cdot \left(\frac{L_o}{P_o}\right) \quad (6)$$

Wobei in unserem Fall L_o bzw. P_o die Substratmenge bei Versuchsbeginn, L_n und P_n bei der entsprechenden Versuchszeit n bedeutet. Ein Anstieg von Excesslaktat läßt auf anaerobe Stoffwechsellage schließen, wohingegen ein Pendeln um die Nulllage oder die Negativierung aerobe Verhältnisse anzeigt (s. auch STROHMEYER (52)).

Die Gültigkeit dieser Forderung für unsere Verhältnisse wurde in einem Leerversuch geprüft:

Eine Niere wurde unter Ausschluß von Sauerstoff mit einer Standardlösung für 3 1/2 Stunden durchströmt, und zwar im geschlossenen System, d.h. der Urin wurde laufend ins Perfusionssystem zurückgeführt, um Fehlerquellen in der Berechnung auszuschließen. Anschließend wurde Zentrifugat bis zu einem Hämatokrit von 5 zugegeben und Sauerstoff insuffliert.

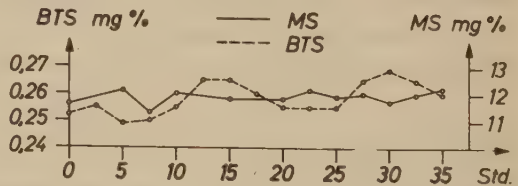
Abb.4 Prüfung der Excesslaktatbestimmung nach HUCKABEE als adäquates Maß für die Höhe des anaeroben Stoffwechsels. Obwohl der Milchsäurespiegel (MS) trotz einsetzender Sauerstoffzufuhr noch kurzfristig weiter ansteigt, fällt doch das Excesslaktat (XL) wegen des sofortigen Anstiegs von Brenztraubensäure (BTS) als Zeichen aerober Stoffwechsellage erwartungsgemäß sofort ab.



Nach Eintritt der Sauerstoffzufuhr steigt die Brenztraubensäure, die bis zu diesem Zeitpunkt langsam aber stetig abnahm, rapide an, während Milchsäure noch kurzfristig leicht ansteigt (Einpendeln der neuen Stoffwechsellage nach HUCKABEE). (Abb.4) Das ExcessLaktet XL dagegen entspricht in seinem Verlauf den Erwartungen.

In einem weiteren Leerversuch wurde der Einfluß des Eigenstoffwechsels der zugeführten Blutzellen auf den MS- und BTS-Spiegel untersucht. Wie Abb.5 zeigt, bleibt dieser über 35 Stunden innerhalb der Meßfehlerbreite des Systems unverändert: Der Eigenstoffwechsel des stark verdünnten Blutes kann vernachlässigt werden.

Abb.5 Einfluß des Eigenstoffwechsels der zugeführten Blutzellen auf den Milchsäure (MS)- und Brenztraubensäurespiegel (BTS). Bei 35 stündiger Leerverfusion bleibt dieser praktisch konstant.



b. Meßwerte - Umrechnungen - Methodik der chemischen Analysen

1. Sauerstoffverbrauch: Bestimmung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz in Vol% mit Hilfe der standartisierten manometrischen Methode nach VAN SLYKE. Hierbei hielten wir uns genau an die von BARTELS (4) angegebene Vorschrift.

Die Umrechnung in Verbrauch/Min/100g NG erfolgte nach der Formel

$$\frac{\text{av-Diff.} \cdot \text{Vol\%} \cdot \text{MinFlow} \cdot 100}{100 \cdot \text{NG}} \quad (\text{ml/Min/100g})$$

Umrechnung von Vol% O₂ in Partialdruck pCO₂ nach

$$pO_2 = \frac{750 \cdot \text{Vol\%}}{100}$$

2. pH-Wertbestimmung: mit Astrup pH-Meter ¹, die Werte unter 6,6 mit Polymetron-pH-Meter ².
3. Hämatokrit: Die Bestimmung wurde mit in der Klinik gebräuchlichen Hämatokritröhrchen (Länge: 8 cm, Ø: 2 mm) durchgeführt. Der durchschnittliche Fehler lag bei $\pm 0,2$.
4. PRU, Pressure Renal Unit: Adäquates Maß zur Charakterisierung des intrarenalen Widerstandes, welche es erlaubt, Werte aus verschiedenen Versuchen miteinander zu vergleichen (s. HANSSON (20)):
$$\frac{\text{Druck} \cdot \text{NG}}{\text{MinFlow} \cdot 100} \quad \left(\frac{\text{mmHg} \cdot \text{g}}{\text{ml/Min} \cdot \text{g}} \right)$$
5. MS und BTS: enzymatische Bestimmung mit Boehringer-Test ³ in Perfusionsflüssigkeit und Urin (s. auch BERGMEYER (5)).
Prinzip: Laktatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Reaktion
Laktat + DPN $\longrightarrow$ Pyruvat + DPNH₂.
Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von Laktat und DPN; es kann jedoch durch DPN-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des während der Reaktion gebildeten Pyruvats durch Hydrazin völlig auf die Seite von Pyruvat und DPNH₂ verschoben werden. Pyruvat wird unter

1.) pH-Meter 22 Radiometer/Kopenhagen
2.) Präzisions-pH-Meter, Typ 42B; Polymetron, Zürich
3.) Biochemica-Test-Kombination; Boehringer, Mannheim

solchen Bedingungen quantitativ in Pyruvat überführt, wobei im stöchiometrischen Verhältnis DPN hydriert wird. Das entstandene DPNH₂ dient als Meßgröße und wird photometrisch bestimmt ¹. Für die Messung von Pyruvat gilt die umgekehrte Verfahrensweise.

Zur Umrechnung von mg% in mMol/Ltr wurden die mg%-Werte der Proben bei genauer Volumenbestimmung der Perfusionsflüssigkeit in absolute mg-Werte umgerechnet, im Urin ausgeschiedene Substratmengen wurden in Absolutwerten hinzuaddiert.

An Zugaben während des Versuches wurden Einzelsubstratbestimmungen durchgeführt und vom obigen Wert subtrahiert. Auch der Volumenverlust durch die umfangreichen Proben (ca. 20 ml/Std) wurde aufgerechnet.

Umrechnungsformel vom mg-Wert in mMol/Liter/100 g Nierengewicht:

$$\frac{\text{mg Substrat} \cdot \text{Mol-Umrechnungsfaktor} \cdot 100 \cdot \text{Anfangsvolumen}}{1000 \quad \text{Nierengewicht}}$$

6. Anorganisches Phosphat in Perfusionsflüssigkeit und Urin:
Photometrische Bestimmung mit Schweizer Hall-Test ².

Prinzip: Der anorganische Phosphor wird ohne vorherige Enteiweißung mit Molybdänsäure in einen Phosphor-molybdänsäurekomplex übergeführt, durch Ascorbat zu Molybdänblau reduziert und photometriert. Zur Stabilisierung der Farbe wird Borax zugesetzt. Natriumpyrosulfit verhindert eine unspezifische Komplexsalzbildung. Carbonat-Sulfit hält am Ende der Reaktion die Eiweiße in Lösung.

Absolutwerterrechnung wie unter 5.).

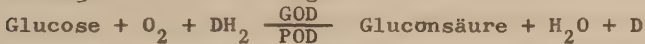
$$\text{Umrechnung in } \frac{\text{mg\%}}{100 \text{ g NG}} : \frac{\text{mg Gesamtphosphat} \cdot 100}{\text{Anfangsvolumen} \cdot \text{NG}}$$

-
- 1.) Gerät Elko III; Fa. Zeiss/Oberkochen
 - 2.) Schweizer Hall-Test, Schweizerhall, Lörrach/Baden
 - 3.) Biochemica-Test-Kombination, Boehringer, Mannheim

Glucose in Perfusionsflüssigkeit und Urin: Enzymatische Bestimmung mit Boehringer Test ³(s.auch BARTHELMAI (3)).

Prinzip: Das Enzym Glucoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von β -D-Glucose zum Gluconolakton, das weiter mit Wasser zu Gluconsäure reagiert:
$$\text{Glucose} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + \text{H}_2\text{O}_2$$

Das dabei entstehende H_2O_2 wird in gekoppelter Indikatorreaktion weiter umgesetzt...Es oxydiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator DH_2 , der dabei in den rot-braunen Farbstoff übergeht:



Die Menge des braunen Farbstoffes ist ein Maß für die umgesetzte Glucose-Menge und wird kolorimetrisch bestimmt.

Erfassung der Gesamtglucose: Absolutwert in mg (s. 5.)) wird auf 100 g Nierengewicht bezogen.

8. Die Hämoglobinwerte wurden von Miederer (34) übernommen.

Ergebnisse

I. Zur Physiologie der isolierten Hundeniere

1. Sauerstoffverbrauch:

Unter dem Aspekt annähernd vollständiger Aerobiose fanden wir bei 15°C. einen Sauerstoffverbrauch von

0,215-0,350 ml/Min/100 g , Mittelwert. 0,310.

3.) Biochemica-Test-Kombination, Boehringer, Mannheim

a. Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck pO_2

Zur Auswertung hierfür wurden Versuche gewählt, bei denen das Stoffwechsellniveau relativ niedrig und konstant war.

In Tabelle 2 sind pO_2 -Werte und dazugehöriger Sauerstoffverbrauch bei verschiedenen Hämatokritwerten eingetragen, aus denen zu ersehen ist, daß sich bei fast gleichen Kreislauf- und Stoffwechselgrößen der Sauerstoffverbrauch bis zu einem Hämatokrit von 4 unabhängig vom Sauerstoffpartialdruck verhält:

Versuch 3 (V_3) zeigt zwar einen vergleichsweise niedrigen Sauerstoffverbrauch, aber geringeres ExcessLaktat, sodaß trotzdem auf ausreichende Sauerstoffzufuhr geschlossen werden muß auf Grund eines niedrigen Energiebedarfs. Dagegen zeigt V_8 mit einem pO_2 von 17,7 niedrigen Sauerstoffverbrauch bei vergleichsweise hohem ExcessLaktat. Hier besteht eine Sauerstoff-Schuld; dies wird in V_{13} durch einen höheren Flow (intrarenaler Widerstand $PRU = 0,76$) verhindert. Schlußfolgerung: für ein gesichert ausreichendes Sauerstoffangebot sollte der Hämatokrit den Wert 4 nicht unterschreiten.

Tab.2 Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck pO_2 unter ähnlichen Versuchsbedingungen ExcessLaktat (XL), intrarenaler Widerstand PRU und Perfusortemperatur).

Erst bei einem pO_2 von 21,4 entsprechend einem Hämatokrit (Hct) von 2 ist der Sauerstoffverbrauch deutlich herabgesetzt.

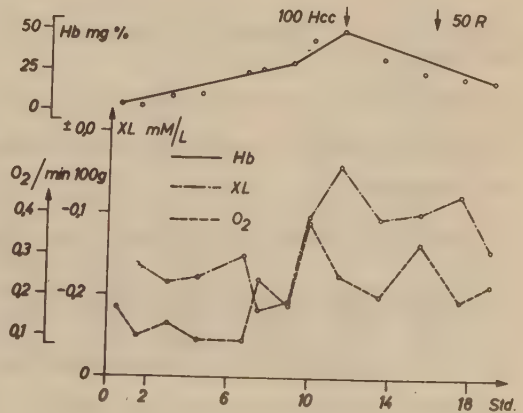
Versuch-Nr.	Hct	pO_2 mmHg	O_2 /min/100gNG	XL [m M/L]	PRU	Temp. °C
1	15	43,8	0,33	0,082	2,7	15
2	10	36,1	0,42	0,070	2,8	15
15	6	33,6	0,40	0,099	2,2	15
7	4	31,6	0,48	0,043	2,4	15
3	2	21,4	0,17	0,023	2,6	15
8	0	17,7	0,20	+0,100	2,5	15
13	0	16,4	0,45	-0,075	0,76	15

Ebenso konnten wir keine Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Minutenflow innerhalb bestimmter Grenzen feststellen.

b. Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt der Perfusionsflüssigkeit:

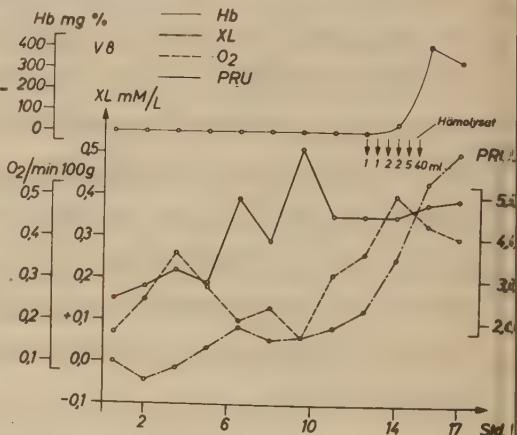
Es zeigte sich praktisch in allen Versuchen, daß bei steigendem Hämoglobingehalt der Perfusionsflüssigkeit der Sauerstoffverbrauch wie auch das Excesslaktat zunahm, d.h. die Niere einen höheren Energiebedarf hatte. Diese Tatsache wurde besonders in V_3 deutlich: bei langsam ansteigender Hämolyse tritt erst bei einem Hämoglobinwert von ca. 25 mg% plötzlich eine rapide Stoffwechselsteigerung ein. Man beachte in Abb.6a das sofortige Absinken des Stoffwechsellniveaus nach Verdünnung mit Standardlösung.

Abb.6a Abhängigkeit des energetischen Stoffwechsels vom Hämoglobinspiegel Hb in mg%. Bei zunehmender Hämolyse steigt der Sauerstoffverbrauch (O_2) und Excesslaktat (XL) ² rapide an, um bei einem mit Zusatz von 100 ml Haemaccel (Hcc) gesenktem Hämoglobinspiegel wieder abzufallen.



Dieses Ergebnis wurde in V_8 geprüft (s. Abb. 6b): Nach 11-stündiger Plasmaexpander-Perfusion bewirken Zugaben von autologem Hämolytat eine augenblickliche Erhöhung des Energieumsatzes:

Abb. 6b Experimentelle Prüfung der Stoffwechselabhängigkeit vom Hämoglobinspiegel in Hb mg%. Nach 11-stündiger Perfusion mit Plasmaexpandern bewirken Zugaben von Hämolytat Erhöhung des Energieumsatzes. Bei unverändertem intrarenalen Widerstand (PRU) nehmen der Sauerstoffverbrauch (O_2) und Excesslaktat (XL) augenblicklich zu.



nämlich sowohl Sauerstoffverbrauch als auch Steigerung des Excesslaktat.

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß in V_9 , bei dem unter vergleichbaren Umständen jetzt aber Hämolytat von Menschenblut - also heterologem Blut - zugegeben wurde, die erwartete Stoffwechselsteigerung ausblieb.

c. Abhängigkeit von der Temperatur :

aa. In zwei eigens dafür durchgeführten Versuchen wurde der Sauerstoffverbrauch sowie das Verhalten des Excesslaktats, anorgan. Phosphats und intrarenalen Widerstands bei verschiedenen Temperaturen untersucht: V_{18} : $13^\circ, 20^\circ, 25^\circ, 30^\circ, 37^\circ C$.

V_{19} : $15^\circ, 25^\circ, 37^\circ C$

Die Perfusion wurde mit einer Standardlösung + Zentrifugat

(Hämatocrit :15) durchgeführt, der Intervall zwischen den einzelnen Temperaturstufen betrug jeweils eine Stunde. Die Verhältnisse sind in Abb.7a aufgetragen:

Der Sauerstoffverbrauch steigt nahezu linear mit der Temperatur an. In V_{19} ist dieser Anstieg zwischen 15° und 25°C nicht so steil wie zwischen 25° und 37°C , was sicherlich im Anstieg von ExcessLaktat begründet liegt. Trotz ausreichendem Sauerstoff-Partialdruck ($p\text{O}_2$ ca. 45mmHg) kann ein Ansteigen von ExcessLaktat ab dem 25° -Bereich nicht verhindert werden. Der intrarenale Widerstand und damit die Kreislaufverhältnisse erfuhren durch die Erwärmung eine Besserung (BICKFORD (6)).

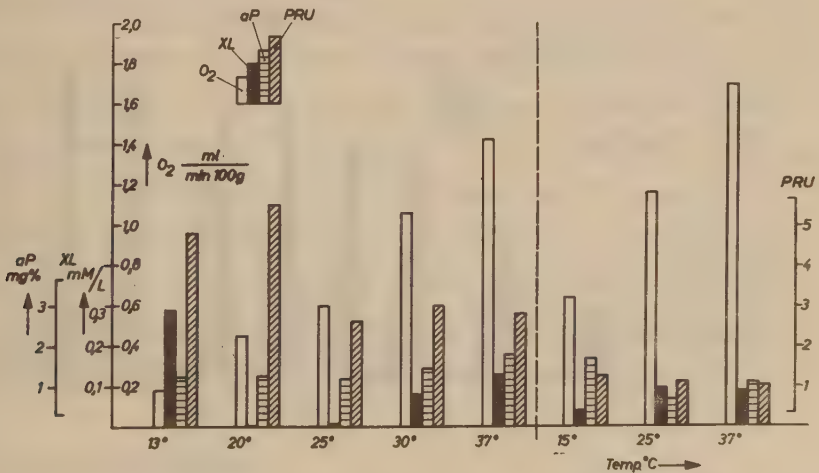


Abb.7a Sauerstoffverbrauch (O_2), Excesslaktat (XL), anorganisches Phosphat (aP) und intrarenaler Widerstand (PRU) bei verschiedenen Temperaturstufen; links V_{18} , rechts V_{19} . Stete Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei Temperatursteigerung, ab 25°C kann trotz ausreichendem Sauerstoffpartialdruck (45mmHg) ein Anstieg von ExcessLaktat nicht verhindert werden, anorganisches Phosphat bleibt unauffällig bei Verbesserung der Kreislaufverhältnisse.

bb. In V_{12} sollte das Verhalten der Kenngrößen bei Abkühlung und Wiedererwärmung untersucht werden: hierzu wurde eine Hundeniere für 11 Stunden bei 25°C mit einem Perfusionsgemisch wie unter aa. durchströmt, anschließend für $4\frac{1}{2}$ Stunden Abkühlung auf 15°C , dann Wiedererwärmung auf 20°C .

Ergebnisse (s. Abb. 7b)

Sauerstoffverbrauch und ExcessLaktat : Während das Sauerstoffangebot bei einem Sauerstoffpartialdruck von ca. 23 mmHg in der 25° -Phase nahezu erschöpft ist, die Niere aber trotzdem eine Sauerstoffschuld eingeht (XL-Maßstab halb so groß wie in Abb. 7a),

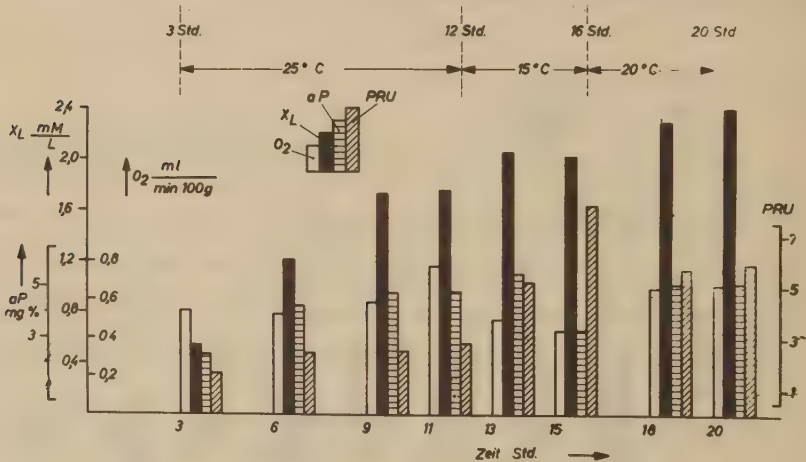


Abb. 7b Sauerstoffverbrauch (O_2), ExcessLaktat (XL), anorganisches Phosphat (aP) und intraföner Widerstand (PRU) bei Abkühlung von 20° auf 15°C und Wiedererwärmung auf 20°C . Der Anstieg von ExcessLaktat und anorganisches Phosphat in der 25° -Phase, um in der 20° -Phase mit geringerer Geschwindigkeit wieder einzusetzen. Die Kreilaufverhältnisse liegen in den wärmeren Phasen günstiger.

bleibt das ExcessLaktat in der 15⁰-Phase (Abkühlung) praktisch konstant bei deutlich geringerem Sauerstoffverbrauch. In der 20⁰-Wiedererwärmungsphase steigt der Sauerstoffverbrauch wieder in den Maximalbereich, auch ExcessLaktat nimmt wieder zu, jetzt mit geringerer Geschwindigkeit als in der 25⁰-Phase.

Anorgan.Phosphat: Anstieg in der 25⁰-Phase - Abfall in der 15⁰-Phase - wieder Anstieg bei 20⁰C als Zeichen anaerober Stoffwechselbeteiligung (KUHN (30)).

Intrarenaler Widerstand: Entsprechend den Ergebnissen von (BICKFORD (6)) steigt der intrarenale Widerstand bei Abkühlung und sinkt bei Erwärmung wieder ab.

Einen Ausdruck gesteigerter Stoffwechselleistung bei Temperaturerhöhung fanden wir im Verhalten der pH-Werte von Perfusionsflüssigkeit und Urin: in V₁₂ lag der pH der Perfusionsflüssigkeit im Mittelwert bei 7,05 (+0,8), in der 25⁰-Phase fanden wir einen Urin-PH von 6,57, in der 15⁰-Phase von 6,91 und in der 20⁰-Phase sank er schließlich wieder auf 6,78 : der energiefordernde Prozeß der Eliminierung saurer Valenzen war durch die Drosselung energetischer Stoffwechselvorgänge in Hypothermie bei 25⁰C am stärksten(s. auch GLASER(14))(HUTCHIN (24)).

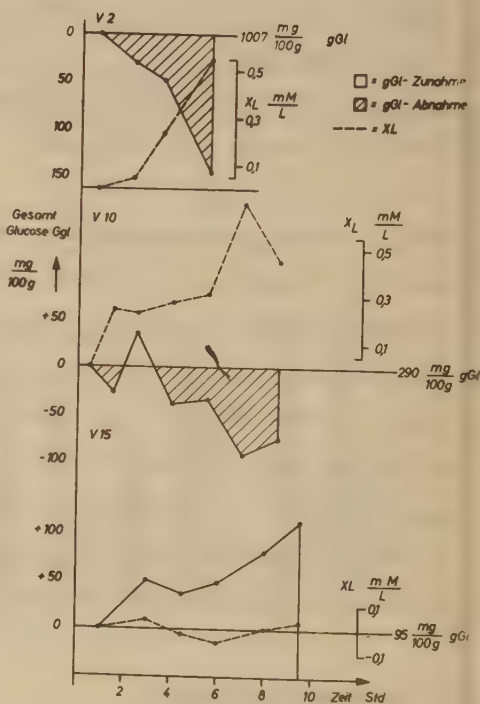
2. Glucosestoffwechsel :

In 12 Versuchen, die unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt wurden (s.S.22), wurde von Versuchsbeginn an die jeweilige Gesamtglucose (gGl) bestimmt. In allen Fällen fanden wir die Ergebnisse von HUSEMANN (23) bestätigt, daß in der Hypothermie die Harn-Glucosewerte über denen der Perfusionsflüssigkeit liegen,

die Hundeniere also Glucose konzentriert ausscheidet.

In Abb.8 sehen wir das Verhalten der Gesamtglucose in drei typischen Versuchen. Die ExcessLaktat-Werte gelten als ein Maß für die Höhe der anaeroben Glykolyse. Die verschiedenen hohen Ausgangswerte sind durch Zusatz von geringen Mengen Ringer-Glucose-5%-Lösung bedingt.

Abb.8 Gesamtglucose (gGl) bei verschiedenen energetischen Stoffwechsellagen, wobei Excesslaktat(XL) die Höhe der anaeroben Glykolyse darstellt. Stetige Zunahme der Gesamtglucose bei aerober Stoffwechsellage (Versuch 15) kehrt sich bei massiven Anstieg von Excesslaktat in eine deutliche Abnahme derselben um (Versuch 10 und 2).



In allen drei Versuchen ist ein Anstieg von Excesslaktat mit einer Abnahme von Gesamtglucose gekoppelt.

V₁₅ zeigt deutlich eine positive Glucosebilanz, Gesamtglucose steigt bei Excesslaktat-Konstanz stetig an, d.h. die Glucosebildung überwiegt bei weitem den Verbrauch. In V₂ liegen die Verhältnisse genau umgekehrt, wobei Excesslaktat stark zunimmt.

Es ließen sich jedoch keine quantitativen Beziehungen aufstellen, bes. zwischen den einzelnen Versuchen ergaben sich große Schwankungen. Auch konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Anfangsglucosespiegels sowie Verbrauch und Neubildung erkennen. Eine andere Beziehung des Verhaltens der Gesamtglucose als die zu ExcessLaktat konnten nicht gefunden werden wie z.B. zum intrarenalen Widerstand oder zum pH-Verhalten.

II. Verhalten von Kreislauf und energetischen Stoffwechsel unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische.

1. Na-Bikarbonat- und THAM-Puffer.

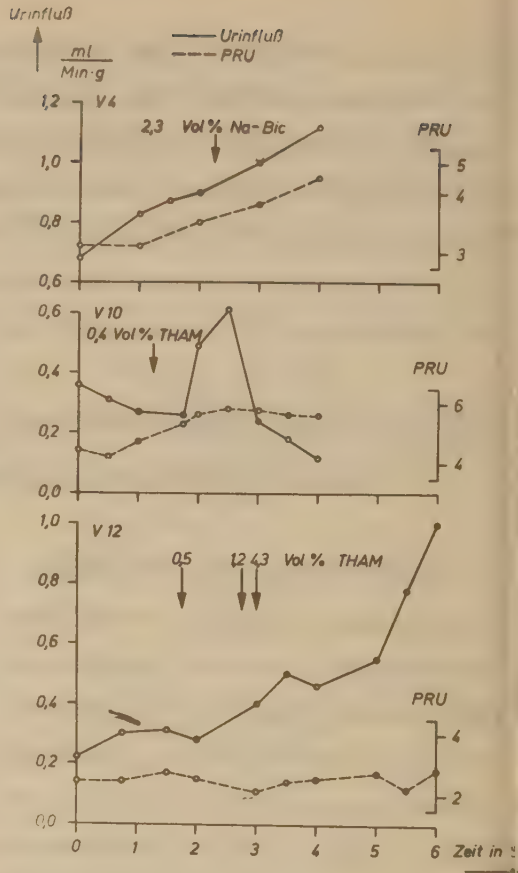
Aus eingangs erwähnten Gründen wurde eine Pufferung der Perfusionsflüssigkeiten mit Na-Bikarbonat und isotoner THAM-Lösung vorgenommen. Hierbei untersuchten wir die Wirkungen der beiden Substanzen auf Kreislauf, Stoffwechsel und Diurese:

1. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Verhalten von intrarenalen Widerstand, ExcessLaktat und anorgan.Phosphat auf Grund verschiedener pH-Werte (6,7-7,6) festgestellt werden. Auch plötzlich eintretende pH-Änderungen von 6,7 auf 7,5 während eines Versuches brachten für beide Puffersubstanzen keine meßbaren Veränderungen. Eine Senkung des Nierenwiderstandes nach THAM-gaben wie sie KIRCHHEIM (26) und GOETZ (16) fanden, konnten wir in unseren Versuchen nicht nachweisen. Ursache hierfür sehen wir in der Isolation des Organs sowie in der Hypothermie.

Abb.9 Diuretische Wirkung von THAM- und Na-Bikarbonat-Puffer. Während unter Berücksichtigung des intrarenalen Widerstands (PRU) die Zugaben isotoner THAM-Lösungen die Diurese augenblicklich steigern (Versuch 12 und 10), läßt sich die Zunahme des Urinfluß' bei Na-Bikarbonat-Zugaben lediglich durch den steigenden Perfusionsdruck erklären.

2. Während THAM-Gaben eine deutliche Diuresesteigerung erzielten, blieb diese Wirkung bei Gaben von Na-Bikarbonat aus: Wie Abb.9 deutlich macht, tritt in V_{12} und V_{10} mit einer Latenz von 1/2 bis 1 Stunde verstärkte Diurese nach THAM-Gabe

eine, in V_{10} wegen geringerer Dosis nur relativ kurzfristig; die leichte Erhöhung der Harnproduktion in V_4 (Na-Bikarbonat) liegt dagegen lediglich in dem gleichzeitigen Anstieg des Perfusionsdrucks begründet entsprechend den Ergebnissen von HUSEMANN (23).



2. Abhängigkeit vom Perfusionsgemisch

Zur Blutverdünnung verwendeten wir insbesondere:

Haemaccel	3,5%
Makrodex	6 %
Mannit	20 %

bei vier Versuchen außerdem noch Ringerlösung.

Nach unseren Erfahrungen spielten besondere Mischungsverhältnisse keine entscheidende Rolle für das Stoffwechselgeschehen. Jedoch verzichteten wir bald auf Ringer-Lösung wegen zunehmender starker Oedembildung: so zeigen Nieren, die mit einem 15 - 20%-igem Anteil von Ringer-Lösung perfundiert wurden, bereits nach 10 Stunden Durchströmung einen Gewichtszuwachs bis zu 100% gegenüber 10-15% beim Weglassen derselben. Dieser Anteil ist größtenteils zurückzuführen auf die Quellung des bes. in Hilusnähe zurückgebliebenen Fettkapselgewebes.

Aus diesen Gründen wurde Mannit nur bis zu einem Gesamtanteil von 15% zugegeben, auf welches wir wegen seiner diuretischen Wirkung (s. HUSEMANN(23)) nicht verzichten konnten.

Wegen des relativ günstigen pH' von 7 wurde Haemaccel gegenüber Makrodex (pH ca. 5) in den meisten Versuchen im Verhältnis 2 : 1 verwandt. In 2 Fällen wurde Humanalbumin 5%, bzw. Plasmaproteine 20% zugegeben, was jedoch sofort mit der Erhöhung des intrarenalen Widerstandes und damit auch des Excesslaktats verbunden war und somit verworfen wurde. Wahrscheinlich wirkt sich hier des Viskositätszuwachs negativ aus.

Ergebnisse der Mischungskombinationen:

a. Plasmaexpander mit Blutzusatz:

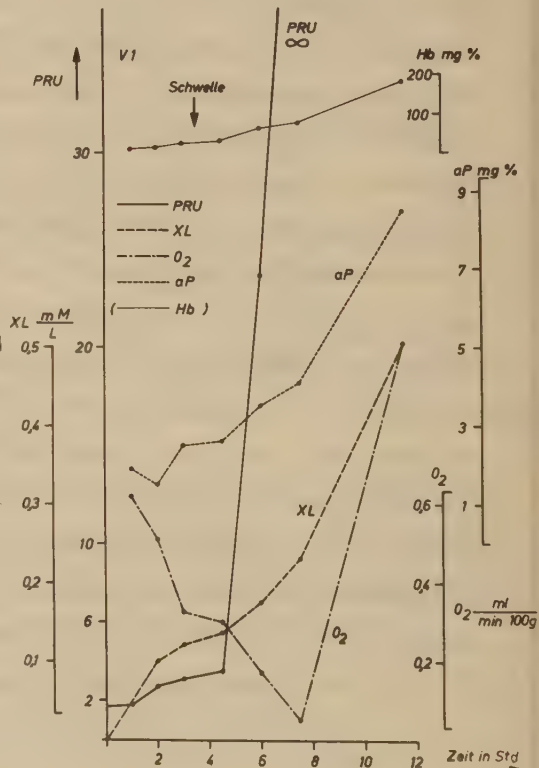
Variationen des Hämatokrits:	Hämatokrit	Versuchs-Nr.
	15	1
	10	2
	4,5-5	4
	2	3

In Abb.10a-d sind die Verläufe der Kenngrößen dieser vier Versuche im Zeitdiagramm dargestellt.

Abb.10a-d: Sauerstoffverbrauch (O_2), Excess-Laktat (XL), anorganisches Phosphat (aP) und intrarenaler Widerstand (PRU) in Abhängigkeit vom Perfusionsgemisch und Hämoglobinspiegel Hb mg%.

a. Perfusionsgemisch: Standardlösung und Vollblut, Hämatokrit 15. Nach Überschreiten der Hb-Schwelle (ca. 20 mg%) deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage (Schockniere).

Die Perfusionsflüssigkeit setzte sich jeweils aus Standardlösung und autologem Vollblut zusammen zu verschiedenen Anteilen.



Während sich in V_1 und V_2 bei einem Hämatokrit von 15 bzw. 10 das Stoffwechselgeschehen nach 2-3 Stunden Perfusionsdauer sichtlich verschlechtert (Absinken des Sauerstoffverbrauchs, Anstieg des Intrarenalen Widerstandes, Excess-Laktats und anorg. Phosphats), liegen die Verhältnisse in V_4 (Hämatokrit 5) und V_3 (Hämatokrit 2) schon wesentlich günstiger.

Abb.10b: Perfusionsgemisch: Standardlösung und Vollblut, Hämatokrit 10.

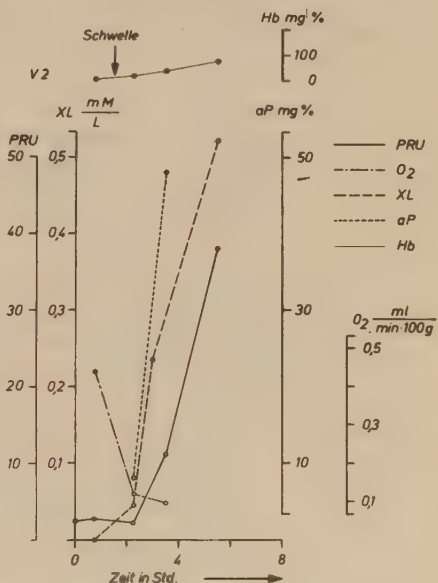
Ähnliche Verhältnisse wie unter Abb.10a: Zumachen der Niere nach Erreichen der Hb-Schwelle mit massivem Anstieg von Excess-Laktat u und anorgan. Phosphat.

Auffallend ist eine gewisse Abhängigkeit vom Hb-Spiegel, genauer der Hb-Schwelle, d.h. dem ersten Auftreten von Hämoglobin im Urin (gleichzeitige Untersuchungen von MIEDEKER (34)).

Erst nach Überschreiten dieser

kommt es zur deutlichen Verschlechterung von Stoffwechsel und Kreislauf, und zwar mit einer Latenz von 1-2 Stunden.

In V_{1+2} ist die Niere jeweils in ein schweres Schockstadium geraten, der Gefäßwiderstand steigt bis ins Unendliche an und



im Endstadium herrscht totale Anurie. V_{4+3} lassen dagegen nur leichtere Formen des Schocks erkennen, der nach Austausch der Perfusionsflüssigkeit sogar reversibel ist, sichtbar an der Abnahme des intrarenalen Widerstandes (PRU). Der Urinfluß nimmt hier in der kritischen Zeit um 50 bzw. 20 % ab, steigt aber beim 2. Set wieder bis zur alten Höhe bzw. noch höher an.

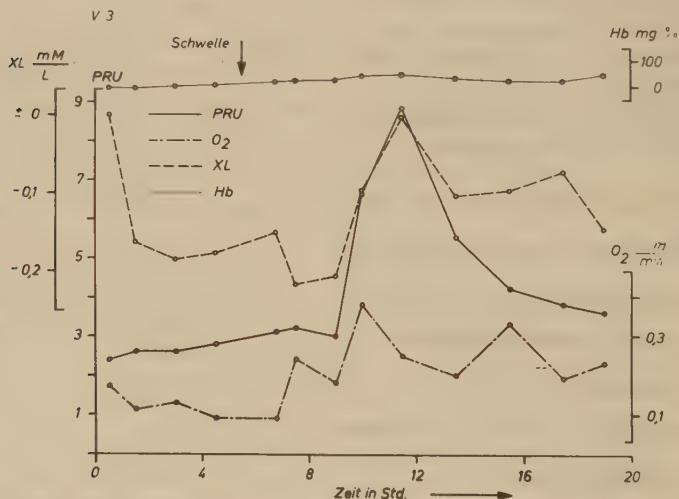


Abb.10c Perfusionsgemisch: Standardlösung und Vollblut, Hämatokrit 2. Nach Übertreten der Hb-Schwelle stellen sich erst allmählich an Hand von Anstieg des intrarenalen Widerstandes (PRU) und Excesslaktat (XL) Zeichen eines leichteren Schocks ein. Der höhere Sauerstoffverbrauch ist auf die gesteigerte Stoffwechselaktivität bei zunehmender Hämolyse zurückzuführen.

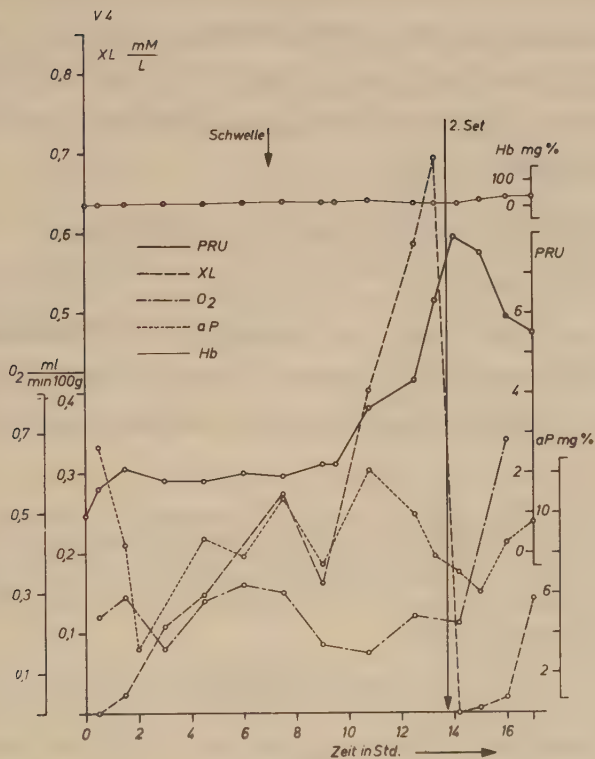


Abb.10d Perfusionsge misch : Standardlösung und Vollblut Hämatokrit 10.

Zugaben reiner Plasmaexpandergemische protrahieren die Entwicklung eines Schocks erheblich (gleiche Ausgangslage wie unter Abb.10b, S.27), können ihn aber nicht aufhalten. Ein Austausch mit einem Perfusionsgemisch gleicher Zusammensetzung (2.Set) wie zu Beginn führt prompt zur Senkung des intrarenalen Widerstands, die Metaboliten haben jedoch weiterhin steigende Tendenz. (Excesslaktat muß wegen der Art seiner Berechnung auf die Null age zurückgeführt werden.

b. aa. Standardlösung mit Zusatz von Hämolytat:

In drei Versuchen wurden einer Standardlösung successiv kleinere Mengen von Hämolytat zugegeben. Aus Abb.6b, S.18, ist ersichtlich

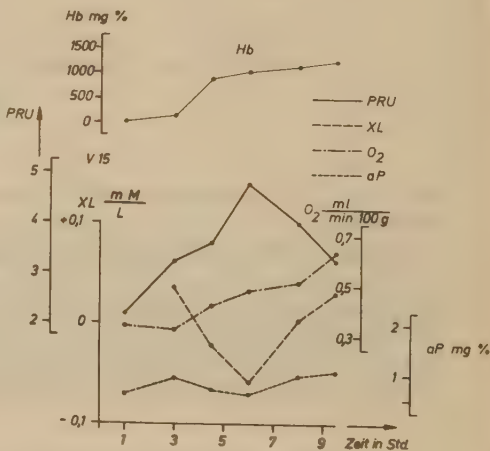
daß auch bei einer Hb-Konzentration von über 400 mg% lediglich ExcessLaktat und anorgan.Phosphat ansteigen, der intrarenale Widerstand und der Urinfluß aber unverändert bleiben, der Sauerstoffverbrauch sogar leicht ansteigt. Ähnlich waren die Ergebnisse in V_{9+10} .

bb. Standardlösung mit Zusatz von Zentrifugat:

In sechs Versuchen ($V_{12,17,15,18,19}$ u. 23) wurde dem Standardgemisch Zentrifugat von autölogem Hundeblut hinzugesetzt. Abb.11 (V_{15}) zeigt beispielhaft für die anderen Versuche nahezu ideale Stoffwechsel- und Kreislaufverhältnisse über 10 Stunden.

Abb.11 Perfusionsgemisch: Standardlösung und Zentrifugat, Hämatokrit 3. ExcessLaktat (XL), Sauerstoffverbrauch (O_2), anorgan.Phosphat (aP) und intrarenaler Widerstand (PRU) erweisen sich über 9 Stunden nahezu konstant. Obwohl die Hämolysewerte wegen der Vorbehandlung der Erythrozyten mit physiologischer Kochsalzlösung bis auf Werte über 1 g% rapide ansteigen, stellen sich keinerlei Zeichen eines beginnenden Schocks ein.

Da das Zentrifugat mit 0,9% Kochsalzlösung ausgewaschen wurde, um die letzten Reste von Plasma



zu entfernen, sind die Erythrozyten anscheinend hämolysebereiter geworden, denn schon nach drei Stunden ist ein Hb-

Wert von 270 mg% erreicht (s. MIEDERER (34)) und der anfangs vorhandene Hämatokrit von 3 ist um die Hälfte gesunken. Trotz dieses hohen Hb-Gehalts bleibt anorganisches Phosphat praktisch konstant - in all unseren Versuchen ein Zeichen guter Stoffwechselbedingungen - wie auch Excesslaktat und intrarenaler Widerstand. Es herrscht ein guter Urinfluß von 0,7-1,2 ml/g/Min. Sauerstoffverbrauch steigt erwartungsgemäß an (s. Ilb, S.1,).

c. Standardlösung allein:

Bei gutem Minutenflow reicht der physikalisch gelöste Sauerstoff (s. I,1a, S.16) zur Bedarfsdeckung aus, bei etwas höherem intrarenalen Widerstand dagegen steigt lediglich Excesslaktat an, während anorgan. Phosphat im Anfangsbereich verharrt als Zeichen anaerober Kompensation ohne eigentlich schädliche Ursachen (s. auch Abschnitt II,2b aa V₃, S.29).

d. Standardlösung + Plasma + HämolySAT:

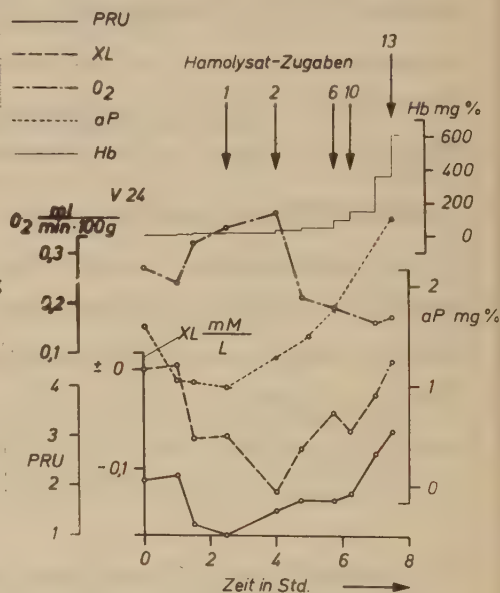
Die Verhältnisse bei dieser Perfusionsart - das HämolySAT wird erst später hinzugegeben - sind aus Abb.12, V₂₄ zu ersehen :

Bei einem Gemisch von Standardlösung und Hundeblutplasma zeigt die Niere gute Stoffwechselwerte, Excesslaktat und intrarenaler Widerstand bessern sich sogar im Laufe der Zeit, anorgan. Phosphat bleibt praktisch konstant. Nach Zugabe von HundebluthämolySAT ändern sich die Verhältnisse schlagartig. Wenn auch die Stoffwechselsituation nicht so ungünstig wie bei Gebrauch von Vollblutgemisch ist - so fehlen Anurie (Oligurie) und massive Nierenwiderstandserhöhung - , weisen der Abfall

des Sauerstoffverbrauchs und der relativ starke Anstieg von anorganischem Phosphat doch auf eine Schädigung im oxydativen Stoffwechselgeschehen hin.

Abb.12 Perfusionsgemisch: Standardlösung und Hundeblutplasma, nach drei Stunden Zugabe von Hundeblut-hämolysat in verschiedenen Abständen und Mengen (die Zahlen über den Pfeilen geben die ml-Werte an).

Eindeutige Verschlechterung der Stoffwechselwerte nach Hämolysatzugaben; der Anstieg von Excesslaktat (XL) und anorgan. Phosphat (aP) sowie der Abfall des Sauerstoffverbrauchs (O_2) zeigen nur bei schleichender Kreislaufverschlechterung (PRU) deutlich eine Schädigung im oxydativen Stoffwechselgeschehen an.



3. Anhang: Medikamente : Suprarenin - Papaverin

Es sollte die medikamentöse Beeinflußbarkeit des Nierenwiderstandes bei Isolation des Organs und Hypothermie geprüft werden: Im Gegensatz zu Suprarenin, das außer einer Drucksteigerung bis zu 60% keine nennenswerten Stoffwechselveränderungen auslöste, fanden wir bei seinem Gegenspieler Papaverin je nach dem Gebrauch von Hundeplasma zwei verschiedene Ergebniss-

1. Perfusionsgemisch ohne Plasma:

Hier zeigte sich die bekannte hypotone Wirkung, bes. nach Suprarenin-gabe bewirkte Papaverin einen sofortigen Blutdruck-abfall bis zur Ausgangsgröße (s.Tab.3), das Stoffwechselge-schehen zeigte sich auch hier unbeeindruckt.

Tab.3 Beeinflussung des intrarenalen Widerstandes (PRU) durch Suprarenin und Papaverin-gaben.

Die Steigerung von PRU 3,9 auf 6,1 nach Gabe von 2 Ampullen Suprarenin wird mit derselben Menge an Papaverin auf den Wert 4,3 wieder herabgesetzt.

Medikation	PRU
Kontrollbereich	3,9
2A Suprarenin	6,1
2A Papaverin	4,3

2. Perfusionsgemisch mit Plasma:

Nach Papaverin-gaben von mehr als zwei Ampullen stellten sich augenblicklich ein massiver Anstieg des intrarenalen Widerstandes bis ins Unendliche und totale Anurie ein. Die Kreislauf-verhältnisse erwiesen sich , wie Abb.13 zeigt, im Vergleich zu $V_{1,2}$ (s. S. 27) als noch schlechter, sodaß das Excess-Laktat und anorganisches Phosphat kaum Gelegenheit hatten, entsprechend stark zu reagieren, da die Metaboliten bei dem minimalen Minutenflow nicht völlig aus der Niere geschwemmt werden konnten.

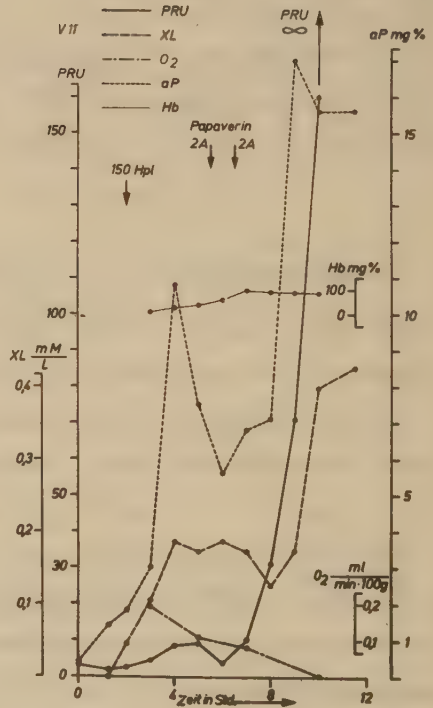
Die Ursache für dies paradoxe Verhalten nach Papaverin-gaben fanden wir darin, daß dieser Stoff in vitro im Hundeplasma eine grobflockige weißliche Fällung auslöst, die an die Fällung von Eiweiß durch Säure erinnert. Wahrscheinlich kommt es

dadurch zur Verstopfung der prä- und postglomerulären Kapillaren, was einen Urin- und Kreislaufstop der Niere zur Folge hat.

Abb.13 Einfluß von

Papaverin auf intrarenalen Widerstand (PRU) und abhängige Stoffwechselwerte in Anwesenheit von Hundeblutplasma.

Perfusionsgemisch: Standardlösung, nach 2 Stunden Gabe von Plasma (Hpl) im Verhältnis 1:3. Nach Gabe von 4 Ampullen Papaverin kommt es plötzlich zur massiven Widerstandserhöhung bis ins Unendliche und zum sofortigen Anstieg von Excess-Laktat (XL) und anorgan. Phosphat (aP). Der Sauerstoffverbrauch (O_2) sinkt auf Grund des minimalen Minutenflows bis auf Null ab.



Diskussion

1. Sauerstoffverbrauch:

a. Die aus unseren Befunden deutlich hervorgehende Unabhängigkeit des Sauerstoffpartialdrucks vom Sauerstoffverbrauch findet sich in der Literatur bestätigt. So berichten TANAKA (54) und IKEDA (43) unabhängig voneinander sogar von einer O_2 -Verbrauchssteigerung bei extrakorporaler Perfusion mit verdünntem Blut in Hypothermie. Die Ursache hierfür sehen die Autoren in der Viskositätsabnahme, die den Sauerstoffabstrom ins Gewebe positiv beeinflusst.

Die von SMITH (47) und KRAMER (28) geforderte Konstanz der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz auch bei Änderung des Minutenflows konnten wir nicht bestätigen, sondern fanden in Übereinstimmung mit GRUPP (18) und GÖMERI (15) eher eine Unabhängigkeit vom O_2 -Verbrauch und Durchblutungsgröße innerhalb bestimmter Grenzen. Möglicherweise stehen der Niere beide Wege zur Sauerstoffbedarfsdeckung offen: gesteigerte Ausnutzung bei gleichbleibender Durchblutung sowie zunehmende Durchblutung bei Konstanz der arterio-venösen Differenz, was in unseren Versuchen infolge fehlender nervöser Regulation wahrscheinlich nicht möglich ist.

b. Die Sauerstoffverbrauchswerte bei den einzelnen Temperaturstufen stehen mit den in der Literatur vorhandenen Werten in vollem Einklang: So fanden BARCROFT und BRODIE (8) 7,0 - 2,0 , REIN (8) 3,0 - 1,0 und GRUPP (18) 2,4 - 8,4 ml O_2 /Min 100 g Nierengewicht bei Normothermie. Verständlicherweise

liegen diese in vivo gefundenen Werte knapp über den von uns gefundenen (1,4 - 2,0 ml O₂/MIN 100 g Nierengewicht), da Vollblut mit seiner vergleichsweise höheren Konzentration an Stoffwechselschlacken eine stärkere Belastung für die Niere darstellt. BRENDEL (7) und IKEDA (43) berichten übereinstimmend, daß die Unterkühlung der Hundeniere in situ auf 10 - 20°C eine Stoffwechselreduktion von 1/5 bis 1/7 zur Folge hat, was ebenfalls unseren Ergebnissen entspricht. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß während der Erwärmungsphase von 25 auf 37°C eine Anaerobiose trotz genügender Sauerstoffzufuhr nicht verhindert werden kann. KUHN (30) macht hierfür die Tatsache verantwortlich, daß in der Erwärmungsphase zuerst die Glycolyse in Gang kommt, während die aerobe Verwertung der Metaboliten im Citronensäurezyklus sich erst später erholt.

c. Eine prompte Steigerung des Energiebedarfs der isolierten Niere bei Anstieg der Hämoglobinkonzentration ließ sich in allen Versuchen in mehr oder weniger deutlichem Ausmaß nachweisen. Eine Erklärung sehen wir in dem Bestreben der Niere, Hämoglobin auf bis heute unbekannte Weise über das Tubulussystem auszuschcheiden, möglicherweise in Form hoch energetischer Transfersysteme (s. MIEDERER (34)).

Aus all diesen Befunden heraus können wir folgern, daß die Niere trotz isolierter Perfusion einer plötzlichen Änderung der Umweltsbedingungen gegenüber durchaus im physiologischen Bereich reagiert.

2. Glucosestoffwechsel:

Seit der Arbeit von GYÖRGY (19) 1929, in der der Autor an Hand von Nierenschnitten gesteigerte Glycolyse der Papillen- im Gegensatz zur Rindenzone beschreibt, ist die Stellung der Niere im Kohlenhydratstoffwechsel umstritten (KLEINSCHMIDT (27)).

Während REINECKE (40,41) 1948, SAUGMANN (45) und COHN (12) 1951 bei arterio-venösen Blutzuckermessungen an der Tierniere einen signifikant erhöhten Venenblutspiegel zeigen konnten und somit der Niere die Fähigkeit der Gluconeogenese in vollem Umfang zusprachen, wird dies von MC CANN und JUDE (32) 1958 stark eingeschränkt: Eine maximale Glucoseproduktion von 9,5 - 18,5 mg/kg KG/Std erscheint hinsichtlich der in der Leber produzierten Zuckermenge von 228 mg/kg KG/Std. (SOSKIN (51)) so gering, daß die Autoren der Niere keinerlei Bedeutung als Glucosebildungsort für den Gesamtorganismus beimessen. Sie wurden von CHINARD (11) und SÖLING (49,50) 1958 unterstützt, die eine Glucosebearbeitung durch die Niere nur bei Sauerstoffmangel feststellen konnten. Vielmehr betrachten sie die in anderen Organen gebildete Milchsäure als den Hauptenergielieferant für die Niere. Erst BAHLMANN und Mitarbeiter (1,2) erhellten die Zusammenhänge weitgehend durch den eindeutigen Beweis des gleichzeitigen Glucoseab- und aufbaus in der Hundenierniere mit radioaktiv markierter Glucose und er postulierte: Glucose darf als Energiequelle für die Niere nicht vernachlässigt werden.

Diese Ergebnisse fanden wir bei unseren Gesamtglucoseberech-

nungen bestätigt, auf Grund derer wir sagen können, daß auch in tiefer Hypothermie die Hundeniere einer aeroben und anaeroben Glycolyse auf der einen und einer Gluconeogenie auf der anderen Seite befähigt ist, die in einem wenn auch labilen Gleichgewicht zueinander stehen. Inwieweit in unseren Versuchen die Glucose von der Hundeniere als Milchsäure und anderen Mataboliten (s. KREBS (29)) resynthetisiert wurde oder es sich lediglich um Abspaltprodukte der in Form von Makrodex zugeführten Polydextrose handelt, kann nicht entschieden werden; der vergleichsweise wesentlich geringere Anstieg der Gesamtglucose beim Weglassen von Makrodex läßt beide Möglichkeiten wahrscheinlich werden. Immerhin zeigen die Ergebnisse deutlich, daß für die Konservierung der Niere in Hypothermie Makrodex als Glucosereservoir voll ausreichend ist.

3. Na-Bikarbonat- und THAM-Puffer:

Obwohl wir in unseren Versuchen keine unmittelbar schädlichen Einflüsse eines unphysiologischen pH⁷ feststellen konnten, glauben wir doch, daß eine Pufferung sinnvoll ist, insbesondere aus zwei Gründen:

1. Da wir bei 15°C arbeiten, manifestieren sich schädigende Einflüsse wie Hemmung der Oxidationsfermente (LEHNARZT (31)) nur langsam und in geringerem Maße als bei Normothermie, sodaß wir sie mit unserer Methodik nicht erfassen konnten.

2. Die erhöhte Fällungsbereitschaft von freiem Hämoglobin im unphysiologisch sauren pH-Bereich muß die Kreislaufverhältnisse, wenn auch schleichend, verändern (s. MIEDERER (34)).

Ebenfalls aus zwei Gründen gaben wir Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (THAM) gegenüber Na-Bikarbonat den Vorzug:

1. Beeinflussung der i n t r a cellulären Acidose durch THAM (STROHMEYER (52)).

2. Stark diuretische Wirksamkeit. So beschreiben SAMYI (44) und NAHAS (37) THAM als ein osmotisches Diuretikum mit direkter Wirkung auf die Nierentubuli, indem es in der Zelle freie $H_2PO_4^-$ -Ionen lumenwärts transportiert und damit indirekt den aktiven $Na^+ - K^+$ -Austausch hemmt, wodurch das Na^+ -Load und folglich der Sauerstoffbedarf der Tubuluszelle verringert werden (DEETJEN und KRAMER (13)).

4. Verschiedene Perfusionsgemische:

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Bei Verwendung von Vollblut-Plasmaexpander-Gemischen treten mit zunehmender Hämolyse deutliche Stoffwechselschädigungen auf sowie Beeinträchtigungen des Kreislaufs. Je größer der Vollblutanteil desto deutlicher ist die Reaktion.

2. Bei reiner Plasmaexpander-Perfusion schadet ein Zusatz von Hämolytat praktisch nicht, wie auch ein Plasmaexpander-Plasma-Gemisch keinerlei negative Wirkung zeigte. Erst ein Zusammentreffen von Hämolytat und Plasma ist offensichtlich von schädlichen Einfluß auf Stoffwechsel und Kreislauf.

3. Als günstigstes Perfusionsgemisch erwies sich in unseren Versuchen Plasmaexpander nach dem Muster der Standardlösung mit autologem Blutzentrifugat als Sauerstoffträger (Hämatokrit 10) versetzt.

Die Ursache sehen wir darin, daß das Hämoglobin allein keine

schädliche Substanz darstellt, sondern daß es erst in Verbindung mit einem noch unbekannten Plasmastoff eine Giftigkeit erlangt, die solch ungünstige Folgen für Stoffwechsel und Kreislauf in sich birgt. Jedoch kann eine solche Verbindung erst eintreten, wenn das ebenfalls im Plasma befindliche Haptoglobin voll mit Hämoglobin abgesättigt ist, d.h. freies Hb in der Perfusionsflüssigkeit auftreten kann. Dieser Zeitpunkt läßt sich leicht durch das erste Auftreten von Hämoglobin im Urin - Hb-Schwelle - bestimmen. Aus diesem Grunde kommt es sicherlich in Versuch 1-4 (II, 2a, S. 26-29) erst nach Überschreiten dieser Schwelle zum Schock (s. MIEDERER (34)). Der Gebrauch von wässrigen Lösungen wie Ringer- und Mannit-Lösung sollte wegen der Oedenbildung stark eingeschränkt werden, da infolge peripherer Stase im Nierengewebe lokale Hypoxieschäden unvermeidlich sind (PAQUET (39)).

Zusammenfassung

1. An 25 Hundenieren, die an einer Herzlungenmaschine für 12-25 Stunden mit verschiedenen Perfusionsgemischen bei 15°C durchspült wurden, wurden Sauerstoffverbrauch, ExcessLaktat, anorganisches Phosphat, intrarenaler Widerstand (Pressure Renal Unit) und Gesamtglucose gemessen.
2. Der Sauerstoffverbrauch der Nieren bei 15°C betrug im Mitteläwert 0,310 ml O₂/Min 100g Nierengewicht. Er stieg linear mit der Temperatur bis auf den 5-6 fachen Wert bei 37°C an und zeigte eine direkte Beziehung zum Hämoglobingehalt der Perfusionsflüssigkeit. Eine Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck und Minutenflow konnte innerhalb bestimmter Grenzen nicht festgestellt werden.
3. Die Nieren zeigten einen aktiven Glucosestoffwechsel, wobei sich ein labiles Gleichgewicht zwischen Verbrauch und Neubildung fand. Auf Befunde weiterer Autoren zum Problem der renalen Gluconeogenese wurde eingegangen.
4. Die Wirkung von Na-Bikarbonat- und Tham-Puffer wurde besonders hinsichtlich ihrer diuretischen Eigenschaften geprüft. Im Gegensatz zu Na-Bikarbonat konnte Tham als wirksames Diuretikum nachgewiesen werden.
5. Bei der Austestung verschiedener Plasmaexpander-Blut-Plasma-Hämolysat-Zentrifugatgemische erwies sich ein mit THAM gepuffertes Perfusionsgemisch aus Haemaccel, Makrodex und Mannit 20%

(4:2:1) unter Zusatz von autologem Blutzentrifugat mit einem Hämatokrit von ca. 10 am günstigsten.

6. Die medikamentöse Beeinflußbarkeit von Suprarenin und Papaverin wurde untersucht. Beide Stoffe zeigten die bekannten Wirkungen auf Blutdruck und Kreislauf. Bei Anwesenheit von Hundeplasma in der Perfusionsflüssigkeit löste Papaverin eine eiweißartige Fällung mit anschließenden Schocksymptomen aus.

Literaturverzeichnis

1. Bahlmann, J. Untersuchungen über Glucosestoffwechsel
Ochwadt, B. an der isolierten Niere mit Hilfe von
Schröder, E. C¹⁴-U-Glucose.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278:58(1963)
2. Bahlmann, J. Über den Glucosestoffwechsel und Laktat-
Ochwadt, B. stoffwechsel an isolierten Hundenieren.
Schröder, E. Pflügers Arch.ges.Physiol. 286:207(1965)
3. Barthelmai, W. Enzymatische Bestimmung der Glucose im
Blut, Liquor und Harn.
Klin.Wochenschrift 40:585(1962)
4. Bartels, H. Lungenfunktionsprüfungen.
Bücherl, E. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, Göttingen
1959, S. 198ff
5. Bergmeier, H.U. Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim 1962, S.253,266
6. Bickford, R.D. The influence of temperature on the iso-
Winton, F.R. lated kidney.
J.Physiol.(London) 89:198(1937)
7. Brendel, W. O₂-Verbrauch und Hämodynamik bei kombi-
Hallwachs, O. niertter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine
Usinger, W. und tiefer Hypothermie bei 10°C.
Thorax Chirg. 1961/62 S.607
8. Büchner, Fr. Handbuch der Allgemeinen Pathologie
Sarre, H. Band V/II, Springer-Verlag Berlin, Göttingen
Heidelberg 1959
9. Callaghan, P.B. Effect of varying carbon dioxide tensions
Lister, J. on the oxyhemoglobin dissociation curves
Paton, B.C. under hypothermic conditions.
Swan, H. Ann.Surg. 154:903 (1961)
10. Calne, Y. Renal preservation by ice-cooling.
Pegg, D.E. Brit.med.J. 2(5358):651(1963)
Pryse-Davies, J.
Brown, F.L.
11. Chinard, F.P. Abstr. of Papers, 14th meeting of the
Nolan, M.F. Amer.chem.Soc. 1958, p.7c
Enns, T.
12. Cohn, C. Renal gluconeogenesis in the intact dog.
Katz, B. Amer.J.Physiol. 165:423 (1951)
Kolinsky, M.

13. Deetjen, P.
Kramer, K. Na-Rückresorption und O_2 -Verbrauch der Niere.
Klin. Wschr. 38:680 (1960)
14. Glaser, H.
Laszio, D.
Schürmeyer, A. Über den Energieumsatz der Niere.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol.
Pharmacol. 267:401 (1958)
15. Gömeri, P.
Tacaks, L. Symposium über nervale Regulation der Nieren-
funktion. Berlin, März 1958
16. Goetz, R.H.
Selmonosky, C.
State, D. The effect of 2-amino-2-hydroxy-methyl-1,3-
propanediol on the anuria of hypovolemic
states.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92:671 (1961)
17. Gollan, F. Physiology of cardiac surgery. Hypothermia,
extracorporeal circulation and extracorporeal
cooling.
Ch. C. Thomas, Springfield III, 1959
18. Grupp, G.
Hierholzer, K. Die Beziehung zwischen Durchblutung und
Sauerstoffverbrauch bzw. arterio venöse
Sauerstoffdifferenz in der Hundeniene.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267:401 (1958)
19. György, P.
Keller, W. Weitere Beiträge zum Nierenstoffwechsel.
(Ammoniak-, Phosphatstoffwechsel, Zucker-
verbrauch)
Biochem. Z. 210:434 (1929)
20. Hansson, L.O. The influence of thrombocyte aggregation
on renal circulation.
Acta Chir. Scand. Suppl. 345.
21. Huckabee, W.E. Relationships of pyruvate and lactate during
anaerobic metabolism:
a. I Effects of infusion of pyruvate or
glucose and of hyperventilation.
J. clin. Invest. 37:244 (1958)
b. II Exercise and formation of O_2 -debt.
J. clin. Invest. 37:255 (1958)
c. III Effects of breathing low-oxygen gases.
J. clin. Invest. 37:264 (1958)
22. Huckabee, W.É. Relationship of pyruvate and lactate during
anaerobic metabolism.
IV Local tissue components of total body
 O_2 -debt.
Amer. J. Physiol. 196:253 (1959)

23. Husemann, B. Ein Beitrag zur Physiologie der isolierten unterkühlten Niere.
Dissertation Erlangen persönliche Mitteilung.

24. Hutchin, P.
Mc Laughlin, J.
Hayes, M.A. The effect of acute dilutional hyponatremia on hydrogen ion and free water excretion during metabolic acidosis in anaesthetized dogs.
Ann.Surg. 154:9 (1961)

25. Karlson, P. Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Verlag 1962

26. Kirchheim, H. Die Wirkung von Tris-(Hydroxymethyl)-Aminomethan (Tham) auf Nierendurchblutung im hämorrhagischen Schock.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 286:323 (1965)

27. Kleinschmidt, A. Die Stellung der Niere im Kohlenhydratstoffwechsel.
Klin.Wschr. 31:873 (Okt. 1953)

28. Kramer, K. Zur Vasomotorik des intrarenalen Kreislaufs.
Marburger Sitzungsberichte 75:26 (1952).

29. Krebs, H.A.
Hems, R.
Gascoyne, T. Renal gluconeogenesis: IV Gluconeogenesis in eviscerated cats.
Acta biol.med.germ- 11:607 (1963)

30. Kuhn, E. Stoffwechseluntersuchungen bei tiefer Hypothermie unter 20° und lang dauerndem arteriellen Kreislaufstillstand.
Klin.Wschr. 37:651 (1959)

31. Lehnarzt, E. Lehrbuch der Chemischen Physiologie.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen 1959.

32. Mc Cann, W.P.
Jude, J.R. The synthesis of glucose by kidney.
Bulletin Johns Hopkin Hospital 103:77
Baltimore 1958.

33. Merck, E. Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Ampullenqualität.
Pharmazeut.Fabrik Darmstadt, Broschüre.

34. Miederer, S. Die Hämoglobinausscheidung und die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hämolyse: Untersuchungen an der isoliert perfundierten Hundeniere bei 15°C.
Dissertation 1967 Erlangen, persönliche Mitteilung.

35. Moore, D.
Bernhard, W.F. Efficacy of Trisbuffer in management of metabolic lactacidosis accompanying prolonged hypothermic perfusion.
Surg. 52:905 (1962)
36. Moyer, J.H.
Heider, Ch.
George, C.M. Hypothermia: III The effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia.
Ann.Surg. 146:152 (1957)
37. Nahas, G.G.
Réveillaud, R.J.
Strauss, J.
Schwartz, J.
Verosky, M. Renal effect of tris-(hydroxymethyl)-amino-methane during CO₂-load.
Amer.J.Physiol. 204:113 (1963)
38. Osborn, J.J.
Gerbode, F.
Johnston, J.B.
Ross, J.K. Blood chemical changes in perfusion hypothermia for cardiac surgery.
J.thorac.Surg. 42:462 (1961)
39. Paquet, K.J. Zur Methodik und Hämodynamik der extrakorporalen Perfusion und zur Leistung der isolierten Niere.
Aus Bruns Beitrag zur Kl.Chirurgie 211(1965)
40. Reinecke, R.M. Renal gluconeogenesis in the eviscerated dog.
Amer.J.Physiol. 153:205 (1948)
41. Reinecke, R.M. Renal gluconeogenesis in the eviscerated monkey.
Amer.J.Physiol. 171:29 (1952)
42. Rein-Schneider Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-Cöttingen
S. 58,310 (a.)
S. 31 (b.)
43. Ikeda, S.
Medina, H.
Clowes, G.H.A. Oxygen consumption during total perfusion with diluted blood at normal and hypothermic temperatures.
For.Surg. 15:212 (1964)
44. Samiy, A.H.
Oken, D.E.
Rees, S.B.
Robin, E.D.
Merrill, J.P. Effect of 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol on electrolyte excretion.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 92:570 (1961)
45. Saugmann, B. Renal gluconeogenesis in eviscerated cats.
Acta physiol.Scand. 23:187 (1951)
46. Schroeder, E.
Ochwadt, B.
Bethge, H. Herstellung und Funktion eines isolierten Nierenpraeparates vom Hund.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 286:189 (1965)

47. Smith, H.W. The kidney.
New York: Oxford University Press 1951.
48. Smith, H.W. The Kidney. Principles of renal physiology.
New York: Oxford University Press 1956.
49. Soling, H.D.
 Schmidt, L. Vergleichende Untersuchungen des O_2 -Ver-
brauchs und Bearbeitung von Glucose, Milch-
säure und Brenztraubensäure im Stoffwechsel
der Hundeniere.
Naunyn Schmiedebergs Arch.exp.Pathol.Pharma-
col. 240:140 (1960)
50. Söling, H.D.
 Grupp, G. Änderungen des Stoffwechsels der Hundeniere
nach kurzfristiger Abklemmung der Nieren-
arterie.
Naunyn Schmiedebergs Arch.exp.Pathol.
Pharmakol. 241:442 (1961)
51. Soskin, S.
 Levine, R. A relationship between the blood sugar level
and the rate of sugar utilization affecting
the theories of diabetes.
Amer.J.Physiol. 120:761 (1963)
52. Strohmeyer, G.
 Dölle, W. Milchsäureacidose mit Excesslaktat.
Dtsch.med.Wschr. 50:2259 (1965)
53. Swan, H. Diskussion von Osborn und Mitarbeiter.
J.thorac.Surg. 42:474 (1961)
54. Tanaka, T.
 Paton, B.C.
 Swan, H. The effects of tromethamine (TRIS) on myo-
cardial activity and metabolism.
Surg.Forum. 12:211-2 (1961)
55. Thorn, W.
 Pfeleiderer, G. Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter
Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 261:334 (1955)
56. Thorn, W.
 Heimann, J. Beitrag zum Stoffwechsel von Leber, Niere
Herz und Skelettmuskulatur in Asphyxie,
Anoxie und bei Hypothermie.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 265:34 (1957)
57. Thorn, W. Dynamik des Zellgeschehens und Ursachen für
Gewebsuntergang im Sauerstoffmangel.
Dtsch.med.Wschr. 85:74 (1960)
58. Thorn, W.
 Liemann, F. Metabolitenkonzentrationen in der Niere und
Paraaminohippursäureclearance nach akuter
Ischämie und in der Erholung nach Ischämie.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 273:528 (1961)

59. Trede, M. Physiological Aspects of profound hypo-
Foote, A.V. thermia with extracorporeal circulation.
Ann.Surg. 154:210 (1961)
60. Yeh, T.J. Hemodynamic and metabolic responses of the
Ellison, L.T. whole body and individual organs to cardio-
Ellison, R.G. pulmonary bypass with profound hypothermia.
J.thorac.Surg. 42:782 (1961)

Herrn Prof.Dr.G.Hegemann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen, danke ich für die Erlaubnis, an seiner Klinik die Untersuchungen durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Privatdozent Dr.H.Bünthe für die Überlassung des Themas, seiner Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und die Mühe, die er bei der Durchsicht des Manuskripts hatte.

Auch bedanke ich mich bei den Pflegern und Schwestern des Tierstalls der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen für ihre freundliche Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Operationen.

Fräulein Kober, Med.techn.Assistentin im Labor OA Dr.Bünthe , bin ich für die Unterstützung bei der Durchführung der chemischen Analysen zu Dank verpflichtet.



Lebenslauf

Am 24. Juni 1941 wurde ich, Karl-Jürgen Hotz, als drittes Kind des Oberingenieurs Karl Hotz und seiner Ehefrau Ilse, geb. Wurster, in Berlin geboren. Nach Evakuierung von 1943 bis 45 nach Radepol/Mecklenburg besuchte ich vom September 1947 an die Volksschule in Berlin-Siemensstadt. Nach der Übersiedlung nach Erlangen 1950 trat ich 1952 in das hiesige humanistische Gymnasium ein, wo ich Juli 1961 das Abitur ablegte. Es folgte die Ableistung der Wehrpflicht von Anfang Oktober 1961 bis Ende September 1962. Danach begann ich in Erlangen das Medizinstudium, wo ich im Sommer 1963 das Vorphysikum und im Frühjahr 1965 das Physikum bestand. Nach zwei Auswärtssemestern in Heidelberg, studiere ich wieder hier in Erlangen, wo ich im Frühjahr 1968 das Staatsexamen ablegen werde.

